

Cómo y cuándo se curará la enfermedad de Alzheimer

J.M. Martínez Lage

Unidad Clínica de Trastornos de Memoria. Departamento de Neurología y Neurocirugía.
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

*... porque ves allí, amigo Sancho Panza, donde
se descubren treinta o pocos más desaforados
gigantes, con quien pienso hacer batalla y qui-
tarles a todos las vidas [...]*

¿Qué gigantes? - dijo Sancho Panza

[...] aquellos que allí se aparecen no son gigantes sino molinos de viento...

(Don Quijote de la Mancha, Parte I, capítulo VIII)

El intento de conseguir curar o prevenir la enfermedad Alzheimer parecía hace unos diez años tan descabellado como la jamás imaginada aventura de los molinos de viento del ingenioso hidalgo (1). Sin embargo, a cinco o seis años del centenario de la descripción princeps de Alois Alzheimer, el empeño se antoja ya como una utopía alcanzable. La poderosa Alzheimer's Association americana ha puesto ya en circulación el eslogan de lograr a world without Alzheimer's disease porque confía y lucha por una solución biológica (farmacológica) de la misma. Este año Peter Whitehouse, figura legendaria en el mundo y la cultura Alzheimer, ha publicado un artículo bajo el título aparentemente escandaloso de "The end of Alzheimer's disease" (2). Los dos grandes interrogantes que buscan aún respuesta son el cómo y el cuándo dando por sobreentendido que existe la posibilidad de erradicar esta espantosa enfermedad.

Denis Selkoe, uno de los popes de la nueva ciencia Alzheimer (titular de portada de Time Magazine de julio de 2000), afirma que está emergiendo un nuevo paradigma diagnóstico (el primer paso para tener éxito en esta empresa) y terapéutico originado por el avance crucial que se ha producido en el conocimiento de las funciones y disfunciones de los productos de gen implicados en el Alzheimer (3). Dice literalmente: ...el grado actual de progreso científico y la verosimilitud de nuevos ensayos clínicos en un futuro cercano fundamentan la opinión de que los éxitos prácticos pueden llegar antes de lo que uno podría pensar.

En un futuro ¿próximo? es probable que las personas de 50 años o más van a tener la oportunidad de conocer, si lo desean, sus respectivos perfiles de riesgo específico para padecer esta enfermedad en años posteriores. Tal evaluación predictiva, diseñada según el modelo actual de estimación de riesgo de sufrir grave aterosclero-

EDITORIAL

sis, ha de incluir la valoración de antecedentes familiares de demencia alzheimeriana o no, la consideración de factores genéticos predisponentes para Alzheimer, el estudio de imágenes cerebrales estructurales y funcionales detectoras de lesiones parenquimatosas presintomáticas, la determinación de diversos biomarcadores de esta enfermedad como, por ejemplo, los niveles de amiloide beta42, proteína tau, glicoforinas de acetil y butirilcolinesterasa, etc, en líquido cefalorraquídeo y quizá en sangre (4) y, sin la menor duda, la realización periódica de exámenes neuropsicológicos (¡chequear la memoria!). El paradigma diagnóstico preclínico precisará el refrendo epidemiológico de base poblacional en personas mayores intelectualmente sanas bien fenotipadas y bien genotipadas para asegurar primero de forma cruda y luego con mayor certeza el riesgo real individual. Resulta evidente que las personas con un riesgo calculado de un 90-100% de contraer esta enfermedad han de ser los primeros candidatos para recibir, previo consentimiento informado, los tratamientos preventivos con uno o más de los agentes que brevemente se comentan a continuación.

Wolfe (1) señala que es necesario superar cinco fases antes de cantar victoria sobre el Alzheimer o cualquier otra enfermedad neurodegenerativa: conocimiento neuropatológico pleno, descubrimientos genéticos exhaustivos, explicación cabal biológica molecular y celular, aplicación oportuna de la bioquímica y química médica y finalmente desarrollo correcto de fármacos. Día a día se están completando las cuatro primeras. El inicio de la quinta parece inminente.

El péptido amiloide beta u oligómero es el mayor responsable de esta enfermedad. No es lo mismo el amiloide que el péptido del cual está hecho como no es lo mismo el vapor que el agua (5). Por tanto, el objetivo número uno en la prevención o curación del Alzheimer es impedir o retirar el depósito extraneuronal de tal péptido actuando sobre su proteína precursora (APP) anormalmente procesada en esta

enfermedad. Es decir, hay que contrarrestar los enzimas patológicos que cortan esta macromolécula patológicamente como son la beta y gammasecretasa. Las mutaciones en el gen de la APP y en los genes de las presenilinas causan por sí solas enfermedad de Alzheimer aunque tal etiopatogenia ocurre solamente en un 1% de los enfermos con esta afección. Las presenilinas están implicadas en el procesamiento de la APP y de Notch así como en la señalización del receptor de Notch. El desarrollo de inhibidores de gammasecretasa -algunos ya en Fase I de ensayo clínico- han permitido conocer que los dos aspartatos transmembrana de las presenilinas pueden formar parte de un lugar activo poco común intramembranoso (1). Así que la problemática terapéutica antiamilode está ahora a nivel de la enzimología buscando inhibidores de secretas con propiedades farmacéuticas idóneas.

El enfoque inmunoterápico, la famosa vacuna tan cacareada estos días en los medios de comunicación, consiste en la administración de una forma sintética del péptido amiloide beta (AN-1792) semejante al natural que se deposita en el cerebro con Alzheimer. Así se obtiene una respuesta inmunitaria anti-amiloide beta que puede evitar la formación de nuevas placas neuríticas o purgarlas de tal péptido si ya existían. Está iniciándose el ensayo clínico de Fase II de demostración de eficacia clínica de esta vacuna en más de 300 enfermos ligeramente afectados cuyos resultados se conocerán dentro de unos 15 meses.

Hay otros muchos intentos en marcha con otros compuestos que tratan de frenar la progresión, hasta ahora inexorable, de la enfermedad: anti-neuroinflamatorios, neurotrofinas, estrógenos, inhibidores glutamatérgicos, antioxidantes, ginkgo biloba, estatinas, etc. (7). Sobre la base de que el depósito del péptido amiloide beta desencadena los mecanismos de apoptosis activando caspasas, se buscan también inhibidores de éstas para impedir la muerte neuronal (8). Esta muerte neuronal tan masiva en esta

EDITORIAL

enfermedad parece que comienza con la degeneración de las terminales nerviosas, un proceso que ha venido en llamarse sinaptosis. Si esto es así, cabe pensar que los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa, que están en uso ahora para el tratamiento del Alzheimer y que han recibido la bendición del exigente National Institute for Clinical Excellence (9), podrían actuar no solo como reforzadores colinérgicos sino también como neuroprotectores sinápticos.

La enfermedad de Alzheimer, sí no se consigue su conquista en las próximas décadas, se convertirá en un problema de salud pública mucho más grave en todos los sentidos y en todas las vertientes que el cáncer y la enfermedad cardiovascular a partir del año 2025, dado el crecimiento exponencial de su incidencia y prevalencia, en paralelo con el envejecimiento de la población. Por eso se la está atacando con poderosas armas biológicas como se ha intentado sintetizar aquí. Llegarán otras más procedentes de la neurogenómica, de la administración dirigida al cerebro de proteínas recombinantes (10) y de la neuro-

regeneración a partir del caudal de las células madres neurales que providencialmente contiene el cerebro humano adulto (11).

No hay otro camino para combatir esta pavorosa enfermedad que marchar con sentido interdisciplinar, internacional e integrador. He sido testigo de que Navarra ha dado pasos de cierta relevancia en esta andadura y con esta intención. La Universidad de Navarra y la Facultad de Medicina, su Clínica Universitaria, el Area de Neurociencias que se ha creado bajo la égida del Profesor Jose Masdeu y su Unidad de Trastornos de Memoria que dirige con brío la Dra. Teresa Gómez Isla pueden poner al servicio de nuestra Comunidad Foral ortodoxia, ortopraxia, investigación, desarrollo e innovación que la coloquen en puestos de cabeza dentro del concierto de la comunidad científica y del progreso social para eliminar esta enfermedad que destruye el cerebro, caricaturiza cruelmente a las personas mayores, crucifica a las familias y rompe la ecología de la sociedad. Recordad a Bacon :la unión hace la fuerza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe MS. Secretase targets for Alzheimer's disease: identification and therapeutic potential. *J Medicinal Chemistry* 2001; 44 :2039-2060.

2. Whitehouse PJ. The end of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15: 59-62 (editorial).

3. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews* 2001; 81: 741-766.

4. Small DH. Biomarkers of Alzheimer's disease: bridging the gap between basic science and clinical practice. *J Alzheimer's disease* 2001; 3: 257-259.

5. Terry RD. An honorable compromise regarding amyloid in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 684.

6. Schenk DB, Seubert P, Lieberburg I, Wallace J. Beta-peptide immunization. A possible new treatment for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 934-936.

7. Martínez Lage JM, Martínez-Lage P, Moya M. Hacia la prevención de la enfermedad de Alzheimer. En: *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. JM Martínez Lage, V Hachinski (eds). Madrid, Triacastela 2001, pp. 157-173.

8. Marx J. New leads on the how of Alzheimer's. *Science* 2001; 293: 2192-2194.

9. O'Brien JT, Ballard CG. Drugs for Alzheimer's disease. Cholinesterase inhibitors have passed NICE's hurdle. *BMJ* 2001; 323: 123-124.

10. Aebischer P, Ridet JL. Recombinant proteins for neurodegenerative diseases: the delivery issue. *TRENDS in Neuroscience* 2001; 24: 533-540.

11. Armstrong RE, Barker RA. Neurodegeneration : a failure of neuroregeneration . *Lancet* 2001; 358: 1174- 1176.